Aus der Universitäts-Frauenklinik Jena
Vorstand: Professor Dr. med. Henkel

Ein Beitrag zum Farbstoffbindungsverhältnis im Serum Schwangerer und Nichtschwangerer

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

vorgelegt von

Hans Graf
aus Reichenbach i. V.

Großbetrieb für Dissertationsdruck von Robert Noske in Borna-Leipzig
1935

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Gutachter: Professor Dr. Huwer

Jena, den 9. Mai 1935

Professor Dr. Guleke
dz. Dekan

Meinen lieben Eltern

Die funktionelle Bedeutung der Serumeiweißkörper hat in den zahlreichen Arbeiten über dieses Gebiet bisher nur eine mangelhafte Beobachtung gefunden. Bennhold glaubt dies auf die mehr oder weniger unterbewußte Vorstellung zurückführen zu müssen, „daß die Bluteiweißkörper nichts anderes als Durchgangsstufen von abbaureifen Eiweißzerfallsprodukten seien, gewissermaßen eine Art von ‚Schlackenstrom' im Organismus". Welch weitgehende Bedeutung die Serumeiweißkörper im gesunden und kranken Organismus haben, zeigt Bennhold in seiner Arbeit „Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper". Welche starken Veränderungen wir in dieser Beziehung im schwangeren Organismus berücksichtigen müssen, zeigt die Habilitationsschrift von Huwer, „Über den Blutfarbstoffwechsel in der Gravidität".

Zur Blutmengenbestimmung und später zur Leberfunktionsprüfung hat die Infusion von kolloiden Substanzen, speziell von kolloiden Farbstoffen, eine große Bedeutung gewonnen. Anitschkoff und seine Schüler haben bei ihren Untersuchungen nach dem Verbleib dieser Substanzen festgestellt, daß diese post injectionem sehr schnell aus der Blutbahn verschwinden. Ihre histologischen Untersuchungen haben ergeben, daß der Farbstoff an die Gefäßwände, an das Bindegewebe und an elastische Fasern gebunden und nur ein gewisser Teil vom reticuloendothelialen System gespeichert wird. Die Adsorption an das Bindegewebe und an die elastischen Fasern wurde als „primäre Abwanderung" der langsam vor sich gehenden sekundären Abwanderung und damit verbundenen Ausscheidung gegenübergestellt.

Weitere Untersuchungen über den Farbstoffverbleib finden sich bei de Haan, der zu folgendem Ergebnis kommt: „Der intravenös injizierte sauere Farbstoff kreist im Blut nicht etwa wie in einer wäßrigen Lösung, sondern wird sogleich von den Serumeiweißkörpern gebunden und in dieser Form vom Organismus herumgeführt." Schon früher, 1907, wies H. Bechhold eine Adsorption von Farbstoffen an Eiweißsole nach.

Sörensens Eiweißfehler sind ein weiterer Beweis für die Bindung von Eiweiß an Farbstoffe.

Bei Versuchen am lebenden Organismus fanden de Haan und A. Bakker, daß bei Durchströmung mit Trypanblaulösung nur dann eine Vitalfärbung von Tubulusepithelien auftrat, wenn der Durchströmungsflüssigkeit Serum zugesetzt war.

1909 berichtet Friedemann, daß bei der Anwendung toter Membranen das Fluoreszin nur eine äußerst langsame Diffusion zeigt, wenn es in Blutserum gelöst ist, wogegen es aus einer gleichkonzentrierten Kochsalzlösung sehr schnell diffundiert.

1925 hat Sanford M. Rosenthal an verschiedenen sauren Farbstoffen, z. B. Rose bengale, Bromsulphalein, Phenolrot gezeigt, daß sie, obgleich an sich diffusibel, bei Serumzusatz vom Ultrafilter zurückgehalten werden (zit. nach Bennhold).

1928 fand Jancso jun. bei Durchströmungsversuchen von einer überlebenden Rattenleber mit kolloidalen Metallösungen (Collargol, Goldsol und Eisenzucker), daß nur Eiweiß enthaltende Durchströmungsflüssigkeit ein Eindringen der kolloidalen Teile in das Zellinnere ermöglicht. Aus eiweißfreier Lösung würden die kolloidalen Teilchen in der Leber abgefangen und an die Endotheloberfläche adsorbiert. „Schuld daran ist aber bloß die mangelhafte Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit, denn weitere Versuche zeigten, daß dazu, daß kolloidales Gold, Silber oder Eisenzucker in den Kupferschen Sternzellen gespeichert werden, unumgänglich auch die Mitwirkung einer Eiweißverbindung notwendig ist. Ein sehr zufriedenstellendes Ergebnis erhielten wir, wenn zu der Durchströmungsflüssigkeit z. B. Serum hinzugefügt wurde."

Herz beobachtete Speicherung des Trypanblau durch die Amoebe Opalina ranarum nur dann, wenn es in Eiweiß gegeben wurde.

Bennhold weist auf zwei neuen Wegen die Bindung von Farbstoffen an die Serumeiweißkörper nach.

Auf Grund der Tatsache, daß alle kolloidalen Teilchen in wäßrigem Milieu Träger elektrischer Ladungen sind, konnte er mit Hilfe des Kataphoreseapparates nach Michaelis zeigen, daß die Farbstoffe an die Serumeiweißkörper gebunden sind. Innerhalb einer kolloidalen Lösung sind verschiedenartige Teilchen sus-

pendiert, deren Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld nicht genau die gleiche ist. „Lasse ich deshalb den Strom durch eine solche gemischte kolloidale Lösung hindurchgehen, dann werden z. B. bei anodisch geladenen Teilchen in der vordersten Wanderungszone nur die am schnellsten wandernden anodischen Teile, etwas später auch noch die zweitschnellst wandernden Teilchen usw. zu finden sein." Dieser „Wettstreit im elektrischen Feld" wird also zu einer Trennung von verschiedenartigen, im gleichen Lösungsmittel suspendierten Teilchen führen. „Arbeitet man nun mit Gemischen so verschiedener Teilchen wie z. B. Serumeiweiß (hydrophil, große Teilchen) und Farbstoffmikronen (hydrophob, relativ kleine Teilchen), dann ist zu erwarten, daß die Gangdifferenz im elektrischen Feld eine deutliche ist, d. h. beide Bestandteile verschiedene Wanderungsgrenzen im elektrischen Feld zeigen werden." Bennhold ließ ein Gemisch von Serum und Naphtholgelb S im Kataphoreseapparat wandern und fand, daß kleine Mengen Farbstoffzusatz quantitativ mit den anodisch wandernden Serumeiweißkörpern sich zur Anode fortbewegen. Das Naphtholgelb ist offenbar an das Eiweiß gebunden. Bei einem größeren Naphtholgelbzusatz, also bei „Überlastung" des Serum mit Farbstoff, fand er eine deutlich schneller wandernde eiweißfreie Naphtholgelbvorzone. Dasselbe konnte er für das grobdisperse Kongorot nachweisen.

Mittels des Kataphoreseapparates konnte Bennhold weiter zeigen, daß die sauren Farbstoffe nur an die Albuminfraktion gebunden wurden. Er konnte die Feststellung Theorells, daß die Wanderungsgeschwindigkeit der Albumine im elektrischen Feld etwa dreimal so groß ist wie die der Globuline, bestätigen, daß er nämlich an der Anode eine reiche Albuminzone vorfand, an der Kathode eine reine Globulinzone. Durch die Kataphorese bestätigte er auch die Ergebnisse der Elektrodialyseversuche, daß nur die Albumine die wasserlöslichen Farbstoffe binden.

Was für die körperfremden Farbstoffe Geltung hatte, wies er auch für das körpereigene Bilirubin nach. Beim Kataphoreseversuch mit dem Serum eines hochgradig ikterischen Patienten konnte er feststellen, daß „auch im hochgradig ikterischen Serum alles Bilirubin offenbar quantitativ an die Serumeiweißkörper

gebunden ist, und zwar, wie Probeentnahmen weiter zeigten, nur an die Albumine".

Auf einem anderen Wege noch konnte Bennhold den Nachweis der Bindung von Farbstoffen an Serumeiweiß erbringen.

1862 untersuchte Graham die Diffusion einer 10%igen Chlornatriumlösung in Gelosegallerte und fand, daß „die Diffusion einer Krystalloidsubstanz in einer steifen Gallerte mit wenig oder garnicht verringerter Geschwindigkeit vor sich zu gehen scheint". Die durch Pectin, Payens vegetabilische Gelose usw. gebildeten gallertartigen Massen gestatten doch den diffusibeleren Substanzen den Durchgang, während sie dem Durchgang der weniger diffusibelen Substanzen einen größeren Widerstand entgegensetzen und andere Kolloidsubstanzen, die sich in Lösung vorfinden mögen, gar nicht durchlassen.

1914 untersuchen Herzog und Polotzky die Verhältnisse von Gelatine und Farbstoffen. „Ohne Zweifel tritt die Gelatine mit den verschiedenen Farbstoffen in verschiedener Weise in Wechselbeziehung. Immerhin gilt im allgemeinen die Regel, daß größere Teilchen relativ mehr gehemmt werden als kleinere."

Bechhold und Ziegler bestätigen, „daß Gelatine und Agargallerte den Diffusionsweg von Elektrolyten und Nichtelektrolyten vermindern. Durch die Gegenwart von Elektrolyten und Nichtelektrolyten wird die Durchlässigkeit von Gelatine und Agargallerte für die Diffusion dritter Stoffe (Farbstoffe und Elektrolyte) beeinflußt".

Wo. Ostwald beobachtete „bei der Diffusion von 0,01% Rubinrotlösungen in 2,5—3% Gelatinegallerten eine langsame, aber unverkennbare Diffusion".

So war es schon seit langem bekannt, daß echt gelöste Farbstoffe schnell in die Gelatine eindringen, kolloidale Farbstoffe überhaupt nicht.

Bennhold überschichtete nun in einem Reagenzglas Gelatinegallerte einmal mit dem feindispersen, wahrscheinlich sogar ionendispersen Naphtholgelb S, in einem zweiten mit dem Suspensionskolloid Kongorot. Das Kongorot drang überhaupt nicht in die Gelatine ein, während das Naphtholgelb in äußerst diffuser Grenze bei etwa 36 mm endete. Dieses Verhalten der beiden entgegengesetzten Farbstoffe änderte sich bei Zusatz von Blutserum

Jetzt zeigte sich in beiden Röhrchen nach 4 Tagen in knapp 8 mm Tiefe eine deutliche Grenze. Bei Analyse der 8-mm-Grenze fand sich unterhalb der 8-mm-Grenze keine Eiweißreaktion mehr, dagegen ergab sich innerhalb der Gelatine-Farbstoffschicht eine deutlich positive Eiweißprobe. Damit war wieder eine Bildung von Eiweiß und Farbstoff bewiesen; das hochdisperse Naphtholgelb wurde in seiner Diffusion gehemmt, dem grobdispersen Kongorot wurde die Diffusion überhaupt erst ermöglicht. Letzteres war besonders merkwürdig, und nach Bennhold ist die „wahrscheinlichste Deutung dieser auffallenden Erscheinung wohl die, daß die Serumeiweißkörper den Kongofarbstoff peptisieren und dann erst die höher dispersen Splitterteilchen des Farbstoffes binden und sie auf ihrem Diffusionsweg in die Gelatine hinein mitnehmen".

Ähnlich wie im Kataphoreseversuch eine Überlastung des Serums mit Farbstoff eine eiweißfreie Farbstoffvorzone ergab, erhielt Bennhold auch im Reagenzglas von einer bestimmten Konzentrationshöhe ab eine eiweißfreie Farbstoffzone. Die Eiweiß + Farbstoffschicht der Gelatinewalze zeichnete sich noch scharf genug ab gegenüber dem frei und äußerst diffus überschießenden Farbstoff.

Bennhold untersuchte mit steigender Farbstoffendkonzentration bei verschiedenen Krankheiten das Serum und benutzte dazu das Naphtholgelb S. „Das hochdisperse Naphtholgelb mußte als Testfarbstoff gewählt werden, weil der vom Serum nicht gegundene Farbstoffüberschuß natürlich nur deutlich nachweisbar wird, wenn er möglichst schnell und weitgehend die Diffusionszone der Serumeiweißkörper überschreitet. Grobdisperse Farbstoffe waren deshalb für diese Versuche ungeeignet."

Wir wissen, daß die Bindung des Farbstoffes an die Albuminfraktion stattfindet. Bei allen Krankheiten, die mit einer Verminderung der Albumine einhergehen, wird also das Farbstoffbindungsvermögen gegenüber dem normalen Serum herabgesetzt sein. Bennhold konnte auch den Nachweis einer beschleunigten Farbstoffausscheidung in vivo und gleichzeitigen verminderten Farbstoffbindungsvermögens in vitro erbringen.

Um die Klärung des Verhältnisses zwischen Blutbildung und Blutzerfall, um die Bestimmung des Blutumsatzes, der „Blut-

mauserung", besonders in der Schwangerschaft ist die medizinische Wissenschaft seit vielen Jahren bemüht. Über den Weg der Blutmengenbestimmung suchte man die Hämoglobinmasse und damit den Grad der Blutmauserung zu erfassen.

Auf der Suche nach einer für den Menschen brauchbaren, ungefährlichen und unschädlichen Methode der Blutmengenbestimmung kam Kottmann 1906 auf die Farbstoffinfusion. Allerdings waren die von ihm verwandten Farbstoffe nicht brauchbar, da sie nicht absolut unschädlich und nicht gut genug im Blut nachweisbar waren. Auch fehlte ihnen eine genügend lange Verweildauer im Blut bei gleichmäßiger Durchmischbarkeit.

1920 entdeckte Griesbach das Kongorot als geeignet für die Blutmengenbestimmung, nachdem fünf Jahre vorher von einigen Amerikanern das Vitalrot verwandt worden war.

Bei der Blutmengenbestimmung mittels der Farbstoffmethode wird aus der Verdünnung einer bestimmten Farbstoffmenge im Blute die Gesamtmenge des Plasma berechnet und nach Feststellung des Mengenverhältnisses von Blutkörperchen zum Plasma mittels Hämatokrit die Gesamtblutmenge bestimmt.

Heilmeyer und Riemenschneider fanden bei normalen Versuchspersonen, daß etwa 40 Sekunden post injectionem eine völlige Durchmischung von Farbstoff und Blutplasma eintrat und daß sich dieses Niveau bis zu 6 und 8 Minuten lang hielt. Erst nach dieser Zeit trat im allgemeinen eine geringe Abwanderung der kolloidalen Farbstoffe auf. Nach einer Stunde sind etwa 20 % des Farbstoffes aus der Blutbahn verschwunden. „Zur Berechnung der Gesamtblutmenge wird ganz allgemein der 4-Minuten-Entnahmewert beim Menschen als gültig angesprochen" (Huwer).

Huwer benutzte zur Blutmengenbestimmung bei Schwangeren Kongorot und ging dabei derart vor, daß er zwei Blutentnahmen kurz hintereinander vornahm.

Bis auf einen Fall fand Huwer in der zweiten Entnahmezeit stets größere Blutmengenwerte als in der ersten. Außerdem waren die Blutmengen teilweise recht hoch und schwankend. Die Resultate waren also bei Schwangeren gegenüber Normalen ziemlich unbefriedigend. Deshalb untersuchte Huwer das Verhältnis von Zeit zu Farbkonzentration und fand in 12 von 20 Fällen

schon nach 2 Minuten einen deutlichen Nachlaß der Konzentration. Bei 5 von 20 Schwangeren nährte sich der Konzentrationswert dem von Normalfällen, d. h. 4 Minuten post injectionem hatte die Konzentration noch nicht meßbar nachgelassen.

Huwer folgert daraus, daß in der späteren Schwangerschaft der kolloidale Farbstoff Kongorot in den meisten Fällen schneller aus der Blutbahn eliminiert wird als im nichtgraviden Zustand. Wie können wir uns das Verhalten des kolloidalen Kongorots im schwangeren Organismus erklären?

Zur Funktionsprüfung des reticuloendothelialen Systems haben Adler und Reimann den Kongorotindex aufgestellt, „eine Größe, die die Farbstoffkonzentration in Prozenten 1 Stunde post injectionem angibt, gemessen am 4-Minuten-Entnahmewert, der gleich 100 gesetzt wird" (zit. nach Huwer). Adler und Reimann glaubten, daß die Farbstoffspeicherung an die ungestörte Funktion der Zellen des reticuloendothelialen Systems gebunden sei, und daß eine Erhöhung des Index gleichbedeutend mit einer verlangsamten Farbstoffelimination aus dem Blute sei.

Benda verwandte diese Methode zur Funktionsprüfung des reticuloendothelialen Systems während der Gravidität und fand bei 32 von 53 Schwangeren eine Erhöhung des Kongorotindex, also eine geringere Elimination des Farbstoffes. Er setzte das reticuloendotheliale System der Leber gleich und schloß aus der geringeren Ausscheidungsfähigkeit des schwangeren Organismus für Kongorot auf eine gestörte Leberfunktion.

Lundwall fand im Gegensatz hierzu einen erniedrigten Index und schloß auf eine gesteigerte Funktion des reticuloendothelialen Systems in der Gravidität. Lundwall sah nämlich bei den Graviden einen viel schnelleren Abfall der Konzentration bis zur 4. Minute als bei Nichtschwangeren, und aus dieser starken „primären Abwanderung" aus dem Schwangerenblut „muß die Gesamtfarbstoffelimination nach einer Stunde erheblich größer veranschlagt werden als die Nichtschwangerer".

Huwer errechnete einen Kongorotindex von 61,66 bei Graviden gegenüber einem Index von ca. 80 bei Gesunden (Methode und Technik nach Heilmeyer und Riemenschneider).

Gleich Benda glaubt Eufinger, „daß die Farbstoffretention in der Gravidität durch eine Funktionsbeeinträchtigung des reti-

culoendothelialen Systems durch die Schwangerschaft bedingt sei" und „verweist merkwürdigerweise ausdrücklich auf die neuen Untersuchungen Bennholds über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper gerade in ihrer Bedeutung für die Farbstoffspeicherung" (Huwer). Aufgabe der folgenden Untersuchung ist es, zu zeigen, daß wir in der Gravidität eine beschleunigte Farbstoffelimination, ein vermindertes Farbstoffbindungsvermögen beobachten.

Über die Serumeiweißverhältnisse im Schwangerenorganismus schreibt Seitz, daß die Untersuchungen von Reczniak, Barat und Kürthy, Hafner, Kaboth, Eufinger und Spiegler zu dem übereinstimmenden Resultat geführt haben, daß durch die Gravidität meist eine Verschiebung nach der grobdispersen Seite hin stattfindet, d. h. die Menge der Albumine prozentual und absolut abnimmt und die Globulinmenge ansteigt.

Der normale Albumin-Globulin-Quotient beträgt nach Linder, Lundsgaard und v. Slyke 1,6.

Rieczniak, Barat und Kürthy fanden einen normalen Quotienten von 1,6—2,6. Sie bestätigen die Befunde Landsbergs in der Schwangerschaft, daß sowohl die Globuline wie auch das Fibrinogen oft bedeutend vermehrt sind auf Kosten der Albumine. Dementsprechend sinkt auch der Quotient, ist oft kleiner als 1. Sie errechneten einen Quotienten von 0,6—1,3 für die Schwangerschaft.

Untersuchungen an der Frankfurter Klinik ergaben einen Quotienten von 0,97 am Ende der Schwangerschaft. „Wir fanden also in der Gravidität eine progressive und auf Kosten der feindispersen Albumine erfolgende Zunahme der grobdispersen Eiweißphasen und dabei ist auffällig, daß diese kolloidale Umstellung ihren Höhepunkt in den letzten Schwangerschaftsmonaten erreicht" (Eufinger).

Kaboth richtete bei seinen Untersuchungen die Aufmerksamkeit besonders darauf, ob die Schwangeren Ödeme hatten. Bei ödemkranken Graviden fand er die Globulinvermehrung deutlich höher als bei der gesunden Schwangeren. Am Ende der normalen Schwangerschaft fand er einen Quotienten von 0,81.

Bei einfachem Hydrops sah er den Globulinanteil so ungeheuer vermehrt, daß der Quotient bis auf 0,04 herunterging.

Die eigenen Untersuchungen sind vorgenommen worden, um die Zusammenhänge, die sich aus den Ergebnissen Bennholds bezüglich des Farbstoffbindungsvermögens einerseits und der nachgewiesenen Eiweißverminderung (Albuminverminderung) in der Gravidität ergeben, experimentell nachzuweisen.

Bei der Technik der Untersuchungen ist zu erwähnen, daß die Patienten im 9. und 10. Monat der Schwangerschaft standen und klinisch völlig gesund waren. Bei der Auswahl der Nichtschwangeren wurde auf normale Senkungszeit geachtet. Die Patienten blieben nüchtern und die Venenpunktion wurde am möglichst ungestauten Arm vorgenommen. Bennhold konnte in Kontrollversuchen bei minutenlanger Stauung Eindickung des Blutes und relativ vermehrten Farbstoffgehalt des Plasmas nachweisen. Das Blut wurde in sterilen, paraffinierten Gläsern aufgefangen, dann Brutschrank 2—3 Stunden, Eisschrank und Zentrifugieren.

Es wurde eine 5 %ige Gelatinegallerte hergestellt. Das abgewogene Pulver (Delfter Gelatine für medizinische Zwecke von Hollborn Leipzig) wurde kalt angesetzt und langsam unter Umrühren erhitzt. Etwa 2 Minuten langes Aufkochen zwecks Sterilisation und Abkühlung auf 30°. Herstellen einer Wasserstoffionenkonzentration von 7,4 (p_h des Blutes normalerweise 7,35—7,4) mittels Meta-Nitrophenol-Indikator-Stammlösung und des Hellige-Mikrokomparator unter Berücksichtigung der evtl. Eigenfarbe der Lösung. Zugesetzt wurde n/100 Natronlauge, deren genaue Menge nach einer Probeentnahme festgestellt worden war. In die Reagenzröhrchen wurden je 5 ccm Gelatinegallerte abgefüllt und erkalten lassen.

Ergebnisse:

Zunächst wurden je 2 ccm Serum von 13 nichtschwangeren Frauen mit 0,2 ccm einer 0,5 %igen Farbstoffstammlösung von Kongorot versetzt, was einer Farbstoffkonzentration von 0,044 % entspricht. Im Durchschnitt ergab sich eine Diffusionstiefe von 6,8 mm nach 96 Stunden (Tabelle I).

Mit dem Serum von 14 Patienten, teilweise denselben wie Tabelle I, ergab sich für Bilirubin derselben Endkonzentration ein Mittelwert von 6,9 mm nach 96 Stunden (Tabelle II).

Tabelle III und IV geben die Verhältnisse für Schwangerenserum mit derselben Farbstoffendkonzentration wieder. Für Kongorot fand sich eine Diffusionstiefe von 6,25, für Bilirubin 6,4 mm (Tabelle IV). Bilirubin ist an sich in Wasser unlöslich und nur in alkalischem Medium in Lösung zu halten.

Zu den folgenden Versuchen wurde nur das feindisperse Naphtholgelb S verwandt. Die Teilchen des Kongorot und auch des Bilirubins sind zu groß, um im freien Zustande tiefer in die Gelatine einzudringen, als es die Serumeiweißkörper tun. Außerdem ist die Dispersität des Bilirubins weitestgehend von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Wie schon erwähnt, sind grobdisperse Farbstoffe und solche mit wechselnder Dispersität wenig geeignet. Deshalb mußte bei den meisten Versuchen auf das an sich körpereigene Bilirubin verzichtet werden.

Die Tabellen VII und VIII zeigen die Verhältnisse bei steigender Farbstoffendkonzentration, Tabelle VII für die Gravidität, Tabelle VIII für den normalen Organismus.

Bei einer Endkonzentration von 0,044 % ergibt sich bei 27 Schwangeren und 18 Nichtschwangeren stets eine ganz scharfe Grenze und in keinem Fall ein überschießendes freies Naphtholgelb. Als Durchschnittswert für 96 Stunden fand sich bei Schwangeren eine Diffusionstiefe von 6,0 mm, bei Normalen 6,7 mm.

Die Endkonzentration von 0,083 % zeigt bei 20 Schwangeren in 17 Fällen, d. h. in 85 %, eine deutliche Naphtholgelbvorzone bereits nach 24 Stunden. In 3 Fällen ist ein Überschuß sehr fraglich. Von 14 Normalfällen zeigen 12 nach 24 Stunden keine freie Farbstoffvorzone. Bei zwei Seren zeigt sich ein ganz diffuses Vorwandern.

Die in den Tabellen angeführten + — -Zeichen sollen nur die ungefähren Verhältnisse und ihre Abstufungen wiedergeben, und zwar sollen mit

\+ eine bis etwa 12 mm reichende Farbstoffvorzone,
\+ + eine mittlere,
\+ + + eine starke, den Boden des Röhrchens erreichende,

bezeichnet werden.

Die Naphtholgelbendkonzentration von 0,092 % ergibt nun auch bei den nichtschwangeren Patienten bis auf einen Fall eine eiweißfreie Farbstoffvorzone; das Bindungsvermögen der Eiweißkörper für den Farbstoff hat jetzt auch im normalen Organismus seine Grenze erreicht. Die Naphtholgelbvorzone ist bei den Normalfällen so dicht wie bei den Graviden.

Wie sich das Farbstoffbindungsvermögen der Sera bei Verdünnung mit physiologischer NaCl-Lösung verhält, zeigen die Tabellen V und VI.

Von den 27 Schwangeren der Tabelle V zeigen 21 eine deutliche Farbstoffvorzone nach 24 Stunden bei einer Verdünnung von 1:2, in fünf Fällen ist sie sehr fraglich und ein Serum kann den gesamten Farbstoff in der Konzentration von 0,044 % binden. Die gleiche Verdünnung des Nichtgraviden-Serums ergibt bei 17 Fällen nur eine fragliche Vorzone nach 24 Stunden. Bei der Verdünnung 1:3 tritt auch in den Normalfällen die Naphtholgelbvorzone auf, allerdings wiederum weniger intensiv als bei den Schwangeren.

Die Diffusionstiefe ergibt in der Verdünnung 1:2 bei den Schwangeren 5,05, bei den Nichtschwangeren 5,88 mm; in der Verdünnung 1:3 bei den Graviden 4,24, bei den Nichtgraviden 4,85 mm.

Die Folgerungen, die aus dem Verhalten des Schwangerenserum Farbstoffen gegenüber zu ziehen sind, fassen wir noch einmal zusammen.

Mit Hilfe der Fähigkeiten von Serumfarbstoffgemischen, in Gelatinegallerte einzudringen, konnte gezeigt werden, daß in der Schwangerschaft die Bindungsverhältnisse von Farbstoffen an Serum anders liegen als im normalen Organismus. Der Grund hierfür liegt in dem veränderten Eiweißfaktor in der Gravidität. Die Albuminfraktion erfährt eine Verminderung zugunsten der gröberen Globulinfraktion.

Die vom Serumfarbstoffgemisch erreichte Diffusionstiefe steht im direkten Verhältnis zur Albuminmenge. Das Serumfarbstoffgemisch Schwangerer erreicht in derselben Zeit eine geringere Tiefe als das Nichtschwangerer.

Das Schwangerenserum kann schon bei einer Farbstoffendkonzentration von 0,083 % den zugegebenen Farbstoff nicht mehr quantitativ binden. Etwa 15 % verhalten sich wie normales Serum, 85 % zeigen eine deutliche „Überlastung" des Serums in Form einer frei überschießenden Farbstoffvorzone.

Auch bei der Verdünnung des Serums mit 0,9 %iger NaCl-Lösung zeigt sich das herabgesetzte Farbstoffbindungsvermögen des Schwangerenserum gegenüber dem Normalserum.

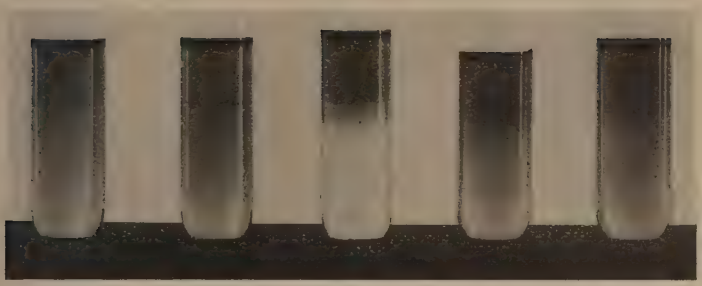
Bei der Blutmengenbestimmung in der Gravidität mittels der Farbstoffmethode muß deshalb das veränderte Farbstoffbindungsvermögen des Schwangerenserum berücksichtigt werden.

Auch für die Funktionsprüfung des reticuloendothelialen Systems oder der Leber in der Schwangerschaft mittels des Speicherungs- und Ausscheidungsvermögens für Farbstoffe muß das veränderte Bindungsvermögen in Betracht gezogen werden, denn sobald eine primäre Abwanderung von Farbstoffen vorhanden ist, eine Adsorption irgendwo an Gewebe, muß die reine Berechnung der Farbkonzentration im strömenden Blut zu Fehlschlüssen führen.

Die Bilder I und II zeigen deutlich die Unterschiede zwischen Schwangeren (Bild I) und Normalfällen (Bild II) nach einer Versuchsdauer von 48 Stunden. Im mittleren Röhrchen der beiden Bilder ist die Gelatinegallerte mit einem Serumfarbstoffgemisch der Endkonzentration 0,044 % überschichtet. In beiden Röhrchen zeigt sich keine Abwanderung in die Gelatinegallerte, d. h. aller Farbstoff ist gebunden. Bei den höheren Farbstoffkonzentrationen von 0,083 % und 0,092 % stellen sich deutliche Unterschiede dar; ebenfalls bei den Verdünnungen 1:2 und 1:3.

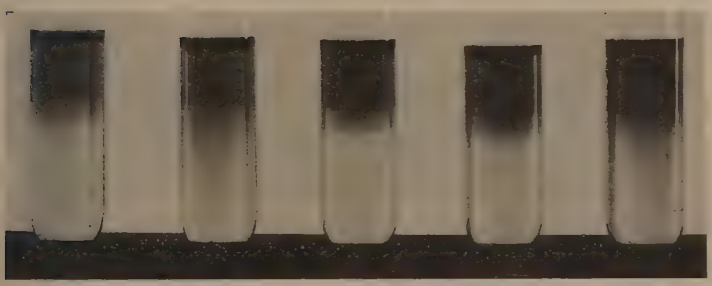
Zum Schlusse gestatte ich mir Herrn Privatdozent Dr. Huwer für die Überlassung der Arbeit und seinen wertvollen Anregungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Bild I.



1:2, 1:3, 0,044, 0,083, 0,092.

Bild II.



1:2, 1:3, 0,044, 0,083, 0,092.

Tabelle I.

Fall	24 Std. mm	96 Std. mm
1	2,0	7
2	2,0	7
3	3,0	7
4	3,5	7
5	3,0	7
6	4,0	7
7	3,0	7
8	3	6
9	3,2	6,5
10	3	7
11	2,5	6,2
12	4	7
13	3	7

Tabelle II.

Fall	24 Std. mm	96 Std. mm
1	2,5	7
2	2,8	7
3	3,0	7
4	4,0	7
5	2,5	7
6	3,5	7
7	3,2	6,5
8	4	7
9	3	7
10	2,5	6
11	4	7
12	3,5	7
13	3,5	7
14	3,5	7

Tabelle III.

Fall	24 Std. mm	96 Std. mm
1	2,5	7
2	2,5	7
3	3	7
4	3	6
5	3	6
6	3,5	6
7	3	6
8	3	6
9	3	6
10	2,5	6
11	3,5	6
12	3	6,2
13	3	6

Tabelle IV.

Fall	24 Std. mm	96 Std. mm
1	2,5	6
2	3	6
3	4	7
4	4	7
5	2	5,5
6	2	6
7	3	6,8
8	3	6,5
9	3,5	6
10	3,5	6,2
11	3	6,5
12	2,8	6
13	3,5	7
14	3,5	7
15	3,5	7

Tabelle V.

Fall	1:2		1:3	
	24 Std.	96 Std.	24 Std.	96 Std.
1	2,8 +	5,0 + +	2,5 + +	4,0 + + +
2	3,0 +	5,0 + +	2,5 + +	4,5 + + +
3	2,5 +	5,0 + +	2 + +	4,0 + + +
4	2,5 +	5,0 + +	2,5 + +	4,5 + + +
5	2,0 +	5,0 + +	1,8 + + +	4,5 + + +
6	2,2 +	4,0 + +	1,8 + + +	3,8 + + +
7	2,5 +	5,8 + +	2 + +	4,8 + + +
8	2,5 ±	5,0 ±	2 + +	4,5 + +
9	2,8 +	5,5 + +	2,2 + +	4,0 + + +
10	2,8 +	5,0 + +	2 + +	4,0 + + +
11	3,0 +	5,2 + +	2,5 + +	3,8 + + +
12	3,2 −	6,0 ±	2,5 +	5,0 + +
13	3,0 ±	5,5 ±	2,8 + +	4,8 + + +
14	2,5 +	5,2 + +	2,2 + +	4,8 + + +
15	2,8 +	5,0 + +	2,2 + +	4,0 + + +
16	3,0 ±	6,0 +	2 + +	4,8 + + +
17	2,5 +	5,5 + +	2,2 + +	5,0 + + +
18	3,0 ±	6,0 ±	2,5 +	5,0 + +
19	2,5 +	5,0 + +	2 + +	4,0 + + +
20	2,5 +	4,5 + +	2 + +	4,0 + + +
21	2,5 +	4,5 + +	2 + +	4,0 + + +
22	2,0 +	4,5 + +	2,5 + +	4,0 + + +
23	2,5 +	5,0 + +	1,8 + +	4,0 + + +
24	2,8 +	4,8 + +	1,8 + +	3,8 + + +
25	2,2 +	4,0 + +	2 + +	3,8 + + +
26	2,5 +	4,5 + +	2 + +	3,0 + + +
27	3,0 ±	5,0 ±	2,2 +	3,8 + +

Tabelle VI.

Fall	1:2		1:3	
	24 Std.	96 Std.	24 Std.	96 Std.
1	4,0 −	7,0 −	3,5 +	5,0 + +
2	3,0 −	6,0 −	2,2 +	5,0 + +
3	2,8 ±	6,0 ±	2,5 +	4,8 + +
4	2,8 −	6,0 −	2,0 +	4,5 + +
5	3,5 −	6,5 −	3,0 −	6,0 +
6	3,2 −	6,5 −	3,0 +	6,0 +
7	3,8 −	6,2 −	3,0 +	5,0 + +
8	3,5 −	6,0 −	3,0 +	5,0 + +
9	2,8 −	6,8 −	2,5 +	5,0 + +
10	3,2 −	6,2 −	2,8 +	5,0 + +
11	3,5 −	5,8 ±	2,8 +	5,0 + +
12	3,0 −	5,0 −	2,5 + +	5,0 + + +
13	2,8 −	5,5 −	2,2 + +	4,5 + + +
14	2,8 −	5,0 −	2,5 +	4,0 + +
15	3,0 −	5,0 −	2,5 + +	4,5 + + +
16	3,0 −	6,0 −	2,8 + +	4,2 + + +
17	3,0 −	5,0 −	2,2 + +	4,0 + + +

Tabelle VII.

Fall	0,044 %		0,083 %		0,092 %	
	24 Std.	96 Std.	24 Std.	96 Std.	24 Std.	96 Std.
1	2,5 −	6 −				
2	3,2 −	5,5 −				
3	3,5 −	6 −				
4	3 −	6,2 −	3 +	6,2 + +		
5	3 −	6 −				
6	3 −	5,8 −				
7	3 −	7 −				
8	3,2 −	6,2 −	3 +	6,2 + +	3 + +	6,2 + + +
9	3 −	6 −	3 +	6 + +	3 + +	5,5 + + +
10	3,2 −	6 −	3 +	5 + +	2,8 + +	5 + + +
11	3,8 −	6,5 −	3,8 +	5,5 + +	3,8 + +	5,5 + + +
12	4 −	6,5 −	3,5 +	6,5 + +	3,5 + +	6,2 + + +
13	3,8 −	6,5 −	3,5 +	—	3,5 + +	—
14	3,2 −	6,5 −	3,2 +	6 + +	3,2 + +	6 + + +
15	3 −	6 −	2,8 +	5,5 + +	— + +	—
16	3,5 −	6,5 −	3 ±	6 +	3 + +	5,8 + + +
17	3 −	6,8 −	3 +	6 + +	2,8 + +	5,5 + + +
18	3,2 −	7 −	3,2 ±	6 ±	3 + +	6 + + +
19	3 −	6,5 −	3 +	5,5 + +	2,8 + +	5,5 + + +
20	3 −	6 −	3 +	5,5 + +	2,8 + +	5 + + +
21	3 −	6 −	2,8 +	5,5 + +	2,8 + +	5,5 + + +
22	2,8 −	6 −	2,8 +	6,2 + +	2,5 + +	5,8 + + +
23	2,8 −	6 −	—	—	— + +	—
24	3,5 −	5 −	3 +	5 + +	— + +	—
25	3 −	5 −	2,5 +	—	2 + +	—
26	3,2 −	5,5 −	3 +	4,8 + +	—	—
27	3,5 −	5,5 −	3 ±	5,5 +	3 + +	5 + + +

Tabelle VIII.

Fall	0,044 %		0,083 %		0,092 %	
	24 Std.	96 Std.	24 Std.	96 Std.	24 Std.	96 Std.
1	3 −	6,5 −				
2	4 −	7 −				
3	3,5 −	6,8 −	3,5 −	6,8 −	4 −	7 ±
4	3,2 −	6,5 −			3,8 +	7 ++
5	3,5 −	7 −			3,8 +	6 ++
6	4 −	7 −	4 −	7 −	3,8 +	6 ++
7	3,8 −	7 −	3,8 −	7 −	3 +	6 ++
8	4 −	6,5 −	4 −	6,2 −	—	—
9	4 −	6,2 −	3,8 −	6,2 ±	3,5 +	6,5 ++
10	3,5 −	6,8 −	3 ±	6,8 ±	—	—
11	3,8 −	7 −	3,5 ±	—	—	—
12	3,5 −	6,5 −	3 −	6,5 −	3,5 +	6,5 ++
13	3,5 −	7 −	3,5 −	6,5 ±	—	—
14	3 −	7 −	3 −	7 ±	—	—
15	3 −	6,8 −	3 −	6,8 −	2,8 +	6,8 ++
16	3,8 −	6 −	3,5 −	6 −	—	—
17	3,5 −	6 −	3,5 −	6 −	3 ±	5,5 ++
18	3,5 −	6,2 −	3,5 −	6 −	—	—

Literatur.

Bennhold: Ergebnisse der inn. Medizin Bd. 42 (Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper).
Huwer: Der Blutfarbstoffwechsel in der Gravidität (Habilitationsschrift).
Anitschkoff: Klin. Wschr. 1924.
De Haan: Pflügers Archiv 1923 Bd. 201.
v. Jancso: Z. exp. Med. 64 (1929).
Herz: Pflügers Archiv 1922 Bd. 196.
Graham: Liebigs Annalien 121, 1. 1862.
Herzog und Polotzky: Z. phys. Chemie 87, 1914.
Bechhold und Ziegler: Z. phys. Chemie 56, 1906.
Ostwald, Wo.: Kolloidchem. Beihilfe 10, 1919.
Kottmann: Archiv f. exp. Pathol. und Pharm. 1906 Bd. 54.
Griesbach: Dtsch. med. Wschr. 1921.
Heilmeyer und Riemenschneider: Verhandlungen der Dtsch. Gesellschaft f. inn. Med. 1930.
Adler und Reimann: Z. exper. Med. 1925 Bd. 47.
Benda: Archiv Gynäk. Bd. 117; Ztrbl. Gynäk. 1927, 11.
Lundwall: Z. Gynäk. 1926, 45.
Eufinger: Arch. Gynäk. 25, Bd. 125; Z. Gynäk. 1926, 9; Monatsschrift Geburtsh. u. Gynäk. 1932.
Linder, Lundsgaard, v. Slyke: Zit. nach Bennhold.
Ruczniak, Barad, Kürthy: Lit. bei Seitz, Archiv f. Gynäkologie Bd. 137.
Kaboth: Z. Gynäk. 1923, 13.

Lebenslauf.

Am 9. Juli 1909 wurde ich als Sohn der Eheleute Karl Hugo Graf und Anna Pauline Graf geb. Göring in Reichenbach i. V. geboren. Von 1916 bis 1920 besuchte ich die Volksschule in Reichenbach und trat Ostern 1920 in die Sexta des dortigen Realgymnasiums ein, wo ich Ostern 1929 das Abitur bestand. Fünf Semester studierte ich Medizin in Marburg und legte im August 1931 in Marburg die ärztliche Vorprüfung ab. Die weiteren Semester studierte ich in Innsbruck, Graz und Jena. Im Dezember 1934 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung in Jena und nahm im gleichen Monat eine Stelle als Medizinalpraktikant im Stadtkrankenhaus Plauen an.